

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Professor Dr. L. Demling

MANOMETRISCHE THERAPIEKONTROLLE BEI KOLON IRRITABILE

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Monika Meßmer
aus Lindau

1984



Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Professor Dr. L. Demling

MANOMETRISCHE THERAPIEKONTROLLE BEI KOLON IRRITABILE

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Monika Meßmer
aus Lindau

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. F. Wolf

Referent: Priv.-Doz. Dr. G. Lux

Korreferent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 23.01.1984

Gewidmet meinen Eltern, die mich stets verständnisvoll unterstützten und durch ihre liebevolle Hilfe meine Ausbildung ermöglichen.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS:

1.	Einleitung	1
1.1	Kolon irritabile	1
1.1.1	Historischer Überblick	1
1.1.2	Häufigkeit, Geschlechts- und Altersverteilung	2
1.1.3	Symptome	6
1.1.4	Äthiologie und Pathogenese	8
1.1.5	Diagnostik und Therapie	12
1.2	Ziel der Untersuchung	13
2.	Methodik	14
2.1	Probanden	14
2.2	Pharmakologie von Pinaveriumbromid (P)	16
2.3	Versuchsanordnung	18
2.3.1	Manometrieverfahren und Meßeinrichtungen	18
2.3.2	Versuchsdurchführung	18
2.4	Auswertung	19
3.	Ergebnisse	21
4.	Diskussion	28
4.1	Untersuchungsmöglichkeiten der Kolonmotilität	28

4.2	Beurteilung manometrischer Aufzeichnungen	29
4.3	Druckkurvenverlauf bei Kolon irritabile	30
4.4	Wirkung von Anticholinergika bei Kolon irritabile	31
5.	Zusammenfassung	33
6.	Literaturverzeichnis	34

1. EINLEITUNG

1.1 KOLON IRRITABILE

1.1.1 Historischer Überblick

Der Begriff des Kolon irritabile wird nach Truelove folgendermaßen definiert: "verschiedene Kolonstörungen ohne organische Erkrankung mit den Symptomen Kolonschmerz, gestörter Stuhlgang (Obstipation und/oder Diarrhoe), manchmal mit Abgang von Schleim aus dem Rectum" (13)".

Schon vor mehr als 100 Jahren wurde das Krankheitsbild des irritablen Kolons beschrieben. Da Costa in den Vereinigten Staaten bezeichnete es 1871 als membranöse Enteritis. In den folgenden Jahren entbrannte eine rege Diskussion über diesen vielgestaltigen Symptomenkomplex. Einige Autoren (Akerlund, 1896; Boas, 1894, 1896; de Langenhagen, 1903) betrachteten ihn als Variante der chronischen Kolitis, während ihn andere (Einhorn, 1898; von Leube, 1889; Westphalen, 1901) als Darmneurose bezeichneten. Eine dritte Gruppe (Ewald, 1897; Fleischer, 1894; Nothnagel, 1884) unterschied je nach Schmerzintensität zwischen Colica mucosa als Darmneurose und einer Enteritis membranacea als Variante der chronischen Colitis (13).

Während diese frühen Untersucher der Schleimbeimengung im Stuhl große Bedeutung zumaßen, konzentrierten sich spätere Autoren auf die enge Verbindung mit psychologischen Faktoren (Bockus et al., 1928; White und Jonex, 1940) und auf die Neigung zu Spasmen der glatten Muskulatur (45). Erst 1941 begannen Adler et al. mit Druckmessungen im Kolon mittels eines Ballonkatheters und leiteten damit die experimentelle Untersuchungsphase ein. Die manometrischen Verfahren wurden von verschiedenen Forschern weiterentwickelt. Sie sollten sowohl die Rolle der Kolonmotilität (Connell, 1962) als auch die Rolle der Psyche (Almy und Tulin, 1947) bei der Entstehung des irritablen Kolons aufdecken. Trotz intensiver Forschungsarbeit wissen wir noch immer wenig über die Ursachen des Kolon irritabile, was auch in den mannigfaltigen Synonyma für dieses Krankheitsbild zum Ausdruck kommt. Einige geläufige Bezeichnungen sind in folgender Tabelle zusammengestellt (19; 35) (Siehe Tabelle 1.1.1).



Tabelle 1.1.1: Zusammenstellung einiger geläufiger Bezeichnungen für das Krankheitsbild Kolon irritabile

1. Reizkolon
2. Spastisches Kolon
3. Funktionelle Kolonpathie
4. Irritables Kolon
5. Spastische Obstipation
6. Colica mucosa
7. membranöse Enteritis
8. Darmneurose
9. neurogen muköse Enteritis

Da bis heute noch nicht gesichert ist, inwieweit auch der Dünndarm am Krankheitsbild beteiligt ist, setzte sich im anglo-amerikanischen Sprachgebrauch die Bezeichnung "irritabel-bowel-syndrome" durch.

Keinesfalls sollten Bezeichnungen mit "-itis" benutzt werden, da eine Entzündung des Intestinums per definitionem ausgeschlossen ist.

1.1.2 Häufigkeit, Geschlechts- und Altersverteilung

Das Kolon irritabile zählt zu den häufigsten funktionellen Störungen des Gastrointestinaltraktes. Den Angaben in der Literatur zufolge leiden zwischen 1% (Vogt, Marburg, 1965-1968) und 70% (Kirsner und Palmer, USA, 1958) aller gastroenterologischen Patienten an diesem Krankheitsbild (64) (siehe Tabelle 1.1.2). Im Krankengut der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen beträgt die Häufigkeit des Kolon irritabile 3,4% (35).

Allerdings gilt es zu berücksichtigen, daß diese Zahlen nur den Teil der Patienten erfassen, die einen Gastroenterologen aufsuchen. Thompson und Heaton (61) stellten jedoch fest, daß fast 1/3 ihrer eigentlich gesunden Probanden auf gezielte Befragung hin die Symptome eines irritablen Kolons zeigten. Sie hatten aber wegen dieser Beschwerden keinen Arzt konsultiert. So ist anzunehmen, daß die tatsächliche Häufigkeit dieses Symptomenkomplexes höher liegt als die oben in Tabelle 1.1.2 genannten Zahlen vermuten lassen.

Frauen werden häufiger betroffen als Männer. Bei Dölle und Strohmeyer (12) betrug das Verhältnis von Frauen zu Männern 3 : 2, bei Gonzalez (20) überwogen die Frauen mit etwa 2 : 1.

Das Kolon irritabile zählt zu den häufigsten Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und ist bezüglich des volkswirtschaftlich relevanten Arbeitsausfalles mit den grippalen Infekten der oberen Luftwege vergleichbar (1). Es werden bevorzugt Patienten der Altersgruppe betroffen, die mitten im Arbeitsleben steht. Ein deutlicher Altersgipfel liegt zwischen 30 und 60 Jahren (siehe Abbildung 1.1.2). Bei Patienten über 60 Jahren ist ein Erkrankungsbeginn sehr selten (20).

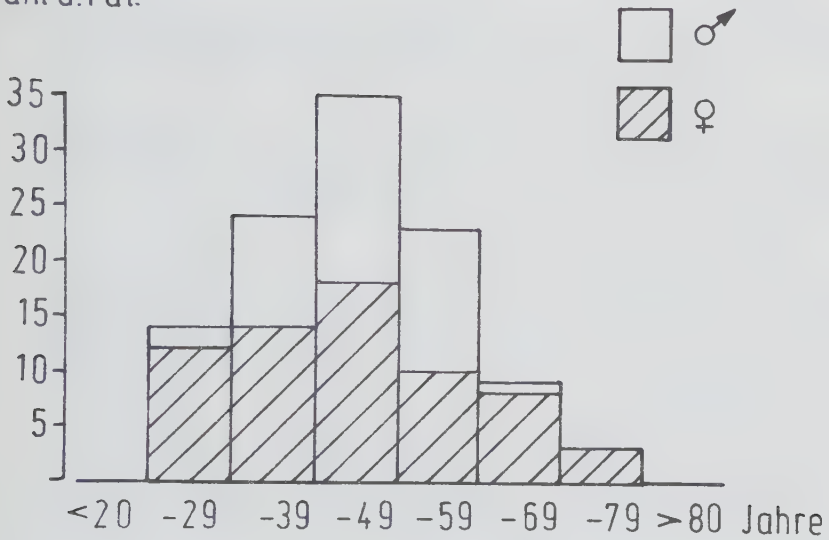
Auch bei Kindern ist die Störung nicht ungewöhnlich. 10 - 13% aller Schüler leiden an funktionellen Bauchschmerzen (22). Diese rezidivierenden abdominalen Schmerzen der Kinder stellen wahrscheinlich das Äquivalent des Kolon irritabile im Kindesalter dar (10; 11; 55).

Tabelle 1.1.2: Häufigkeit des Kolon irritabile
(nach Dölle und Wiedmann, 1978)

Autor und Jahr	Anteil des irritablen Kolons	Grundgesamtheit
1. Jordan und Kiefer (USA, 1929)	30%	der Überweisungen auf eine gastroenterologische Abteilung
2. Bockus und Villard (USA, 1933)	18%	aller ambulanten Patienten (64,9% mit Obstipation)
3. Kirsner und Palmer (USA, 1958)	50 - 70%	aller Patienten mit Verdauungs- beschwerden
4. Ramos Mejia (Argentinien, 1959)	40%	aller Patienten mit Verdauungs- beschwerden
5. Ammann (Schweiz, 1961)	30 - 40%	aller poliklinischen Zugänge mit Magen-Darm-Beschwerden
6. Vogt (Marburg, 1965 - 1968)	0,77%	aller stationär behandelten Pa- tienten
7. Champion (Niederlande, 1973)	17%	aller Neuüberweisungen an eine gastroenterologische Poliklinik
8. Linhardt (Wiesbaden, 1977)	50%	der Fälle mit einer gastroen- terologischen Fragestellung

Abb. 1.1.2: Alters- und Geschlechtsverteilung des Kolon irritabile (nach Dölle und Strohmeyer, 1972)

Zahl d. Pat.



1.1.3 Symptome

Die Patienten kommen meist erst nach jahrelang intermittierenden Beschwerden zum Arzt (19). Nicht selten traten die Symptome erstmals nach infektiösen Dickdarmerkrankungen auf (9). Oftmals sieht der Gastroenterologe abdominelle Operationsnarben bei Patienten mit irritabilem Kolon.

Die beiden Leitsymptome sind Abdominalschmerz und Stuhlnunregelmäßigkeit. Man unterscheidet zwei Hauptformen des irritablen Kolons:

1. Spastisches Kolon mit Schmerz, Obstipation (manchmal im Wechsel mit Diarrhoe), Schafkot- oder Bleistiftstuhl und manchmal Abgang von Schleim (35). Etwa 2/3 der Patienten gehören dieser Kategorie an (13).
2. Emotionelle Diarrhoe mit geringfügigen Schmerzen und wässrigen Stühlen. Diese Form tritt seltener auf. So gaben in der Serie von Chaudary und True-love nur 19% der Patienten eine schmerzlose Diarrhoe an (13).

Das klinische Bild zeigt jedoch erhebliche Variationen, sowohl in der Intensität, Lokalisation und dem zeitlichen Auftreten der Schmerzen, als auch in der Stärke und der Häufigkeit der Stuhlnunregelmäßigkeit. Lokaledyspeptische Beschwerden wie Blähungen, Völlegefühl oder Magenbrennen und allgemeine funktionelle Symptome wie Herzklopfen, Kopfschmerz oder Müdigkeit (4) finden sich oft als Begleitsymptome.

Manning et al. (37) ermittelten an 65 Patienten vier Symptome, welche beim Kolon irritabile signifikant häufiger auftreten als bei Patienten mit organischen Magen-Darm-Erkrankungen: Meteorismus, Besserung der Beschwerden nach Stuhlentleerung, Durchfallsneigung und gehäufte Darmentleerung beim Auftreten vom Schmerzen (siehe Tabelle 1.1.3).

Die Beschwerden stören die Patienten fast nie im Schlaf (2). Sie treten erst nach dem Erwachen auf und werden durch Essen oft verstärkt. Viele Patienten geben Nahrungsmittelunverträglichkeiten an.

Das Kolon irritabile ist ein chronisch rezidivierendes Leiden (35), hat jedoch aufgrund der fehlenden Organveränderungen eine gute Prognose.

Tabelle 1.1.3: Hauptsymptome beim Kolon irritabile
(nach Manning et al., 1978)

	Signifikanz
1. Durchfallsneigung beim Auftreten von Schmerzen	$p < 0,001$
2. Gehäufte Darmentleerung beim Auftreten von Schmerzen	$p < 0,01$
3. Besserung der Beschwerden nach Darmentleerung	$p < 0,01$
4. Sichtbarer Blähbauch	$p < 0,01$
5. Völlegefühl	$0,05 < p < 0,1$
6. Schleimabgang	$0,05 < p < 0,1$
7. Gefühl einer unvollständigen Darmentleerung	$0,05 < p < 0,1$

1.1.4 Ätiologie und Pathogenese

Die genaue Ursache des irritablen Kolons ist noch immer unbekannt, doch wird, wie bei allen funktionellen Erkrankungen, die Psyche und das vegetative Nervensystem in den Vordergrund gestellt.

Unbestritten beeinflussen bei den meisten Menschen psychische Vorgänge die Funktion des Kolons (3; 51). Manche Personen reagieren jedoch auf Affekte besonders stark mit Dysfunktionen des Kolons (38; 51). Viele Patienten geben einen Zusammenhang zwischen beruflichen bzw. familiären Problemen und ihren Beschwerden an oder zeigen eine deutliche Besserung im Urlaub (26; 35; 56). Auch auf Streß reagieren sie mit klinischen Symptomen (3; 35). Palmer und Stonehill (41) kamen zu dem Ergebnis, daß überdurchschnittlich viele Patienten mit irritablen Kolon eine psychoneurotische Störung mäßigen Grades haben. Andere Autoren entdeckten sogar gehäuft auftretende psychiatrische Krankheiten, vor allem Hysterie und Depression, unter den Patienten mit Kolon irritabile (63; 66). Bei Patienten, welche vorwiegend über Diarrhoe klagten, wurde festgestellt, daß sie ängstlicher und neurotischer sind als Kontrollkollektive (16).

Thompson aber betrachtet die Patienten, die klinisch erfaßt werden, als eine nicht repräsentative Minderheit, da nach seinen Untersuchungsergebnissen 1/3 der Bevölkerung eine Symptomenkonstellation aufweist, welche dem Bild des irritablen Kolons entspricht. Er bestreitet, daß alle diese Menschen als neurotisch bezeichnet werden können (61).

Auch Almy (2) sieht das irritable Kolon nicht als Folge eines bestimmten Charakterzuges, sondern als körperliche Manifestation von seelischen Konflikten, die jedoch die normale Dauer und Intensität übersteigt. Damit unterstreicht er die Rolle einer intakten zentralen Regulation des vegetativen Nervensystems für die Steuerung der normalen Darmtätigkeit.

Diese selbst wird sowohl durch das autonome enterische System (Plexus myentericus Meißneri, Plexus submucosus Auerbachii), als auch durch das autonome Nervensystem geregelt. Dabei stammt die sympathische Innervation aus dem Thorakolumbal-Mark (Th 5 - L 2). Parasympathisch wird das Kolon bis zum Cannon-Böhm'schen Punkt (flexura lienalis) durch den Nervus vagus versorgt, der distal anschließende Kolonabschnitt erhält Fasern der Nv. pelvici, die vom Sakralmark ausgehen (31; 48).

Rückenmarks- und Hirnstammganglien unterliegen ihrerseits der Steuerung des Hypothalamus und höherer Zentren (limbisches System), die durch die Formatio

reticularis miteinander verbunden sind (s. Abb. 1.1.4). Wie andere vegetative Regelkreise wird auch dieser durch emotionale Stimuli beeinflusst. Dabei wirken äußere Reize, die emotional verarbeitet werden, auf die Regulation zwischen höheren Zentren und Hypothalamus ein. Der Zusammenhang zwischen hypothalamischen Zentren und gastrointestinalen Funktionen andererseits ist tierexperimentell hinreichend belegt (17; 34; 49).

Diese komplexen Steuerungsmechanismen gewährleisten eine ausreichende Wasser- und Elektrolytresorption sowie einen geregelten Transport der Faeces im Kolon. Hinsichtlich der Darmmotorik werden im wesentlichen 3 Motilitätsmuster unterschieden (44):

1. Die nicht propulsive Segmentation mit Bildung von Haustren und geringen Retropulsionen, die für eine ausreichende Durchmischung des Koloninhaltes hinsichtlich der Resorption von Wasser und Elektrolyten sorgt.

2. Die propulsiven Kontraktionen, welche den Koloninhalt über längere Strecken befördern.

Je nach Zahl der sich kontrahierenden Segmente unterscheidet Ritchie zwischen haustralen (1 - 2 Segmente) und multihaustralen (3 oder mehrere Segmente) Propulsionen. Beide Arten finden sich vor allem im proximalen Kolon. Im distalen Kolon sorgt die "Peristaltik" für den Weitertransport. Dabei geht einer multihaustralen Kontraktion eine Muskelererschaffung voraus, so daß der entsprechende Kolonabschnitt völlig entleert wird.

3. Massenpropulsionen (sogenannte "mass movements"), die vom Querkolon ausgehend als multihaustrale Propulsion mit vorausgehender Kolonengstellung den Koloninhalt innerhalb von Sekunden oft bis ins Rektum befördern. Sie treten nur wenige Male am Tage und dann meist nach Nahrungsaufnahme auf (gastrokolischer Reflex) (51).

Durch Reizung des Parasympathikus tritt eine gesteigerte Segmentation im Sigmoid auf, was zur Stuhleindickung und Obstipation führen kann. Auf Sympathikusreizung reagiert das Sigma hingegen mit Hypomotilität: die Segmentation ist vermindert, so daß jetzt Diarrhoe resultiert (2; 29; 40).

Diese Motilitätsstörungen, die der Obstipation und Diarrhoe zugrunde liegen, bezeichnete Connell (7) als "Paradoxe Motilität", da ihm eine Hypoaktivität des Sigmas in Verbindung mit vermehrter Stuhlentleerung widersprüchlich erschienen.

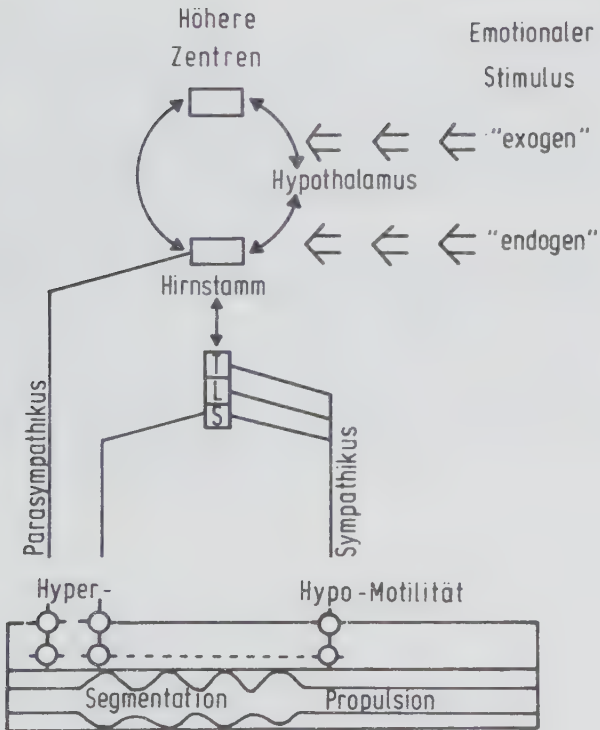
Bei manometrischen Messungen unter Ruhebedingungen zeigen Patienten mit irritablem Kolon gegenüber Gesunden keinen Unterschied in der Kolonmotilität, reagieren aber auf Stimuli wie Stress, Dehnung, Nahrungsaufnahme, Cholinergika oder gastrointestinale Hormone mit einer abnorm starken Motilitätssteigerung im Sigmoid (24; 35; 39). Dadurch nimmt der intraluminale Druck und somit die Wanddehnung zu. Da diese Patienten auf Dehnung eine erniedrigte Schmerzschwelle zeigen (46), führt die Hypersegmentation des Kolons nach Stimulation zu Schmerzen (9; 15; 58). Allerdings konnten Latimer et al. in einer neueren Studie (32) keine abnorme Motilität beim irritablem Kolon nachweisen.

Manche Autoren sehen den postprandialen Cholezystokinin (CCK) - Anstieg als Auslöser der Schmerzen an, welche nach den Mahlzeiten auftreten. Nach Injektion von CCK wurde nämlich eine gesteigerte Darmtätigkeit festgestellt (24). Dieser Effekt konnte auch mit der oralen Gabe von Magnesiumsulfat, einem starken Stimulus der endogenen CCK - Freisetzung im Dünndarm, erzielt werden (24). So spricht man dem CCK eine Vermittlerrolle bei der Motilitätssteigerung (54) und bei der Schmerzentstehung (14; 24; 64) nach dem Essen zu. Neben diesen Ergebnissen lassen auch andere Studien eine Beteiligung des Dünndarms am irritablem Kolon vermuten. So konnte Bentley (5) durch Dehnung des oberen Jejunums viszerale Schmerzen im Oberbauch, wie sie beim irritablem Kolon auftreten, erzeugen. Holdstock (27) stellte auch im Dünndarm erhöhte Drucke fest und Thompson (60) berichtete von einer abnormen Motilität des Jejunums bei Kolon irritable.

Doch keiner der diskutierten Faktoren kann als alleinige Ursache des irritablem Kolons in Betracht kommen. Vielmehr hat sich heute die Auffassung durchgesetzt, daß bei diesem Krankheitsbild neben psychogenen Faktoren und Motilitätsstörungen zusätzliche auslösende Faktoren eine gewisse Rolle spielen. Dazu zählen unsere faserarme Kost, Laxantienabusus, Dysenterie, Dyspepsie, Allergien oder Nahrungsmittelunverträglichkeiten.

Metabolische Störungen, wie Lactasemangel oder ein gestörter Gallensäurestoffwechsel, rufen zwar dem irritablem Kolon ähnliche Symptome hervor, werden aber nicht als Ursachen gewertet (40).

Abb. 1.1.4: Nervöse Steuerung der Dickdarmmotilität
(nach Hotz J., 1978)



1.1.5 Diagnostik und Therapie

Entsprechend den noch ungeklärten Entstehungsursachen und noch fehlenden objektiven Kriterien läßt sich die Diagnose eines Kolon irritabile nur schwer stellen. Nach Connell (9) müssen dazu 3 Bedingungen erfüllt sein:

1. seit längerer Zeit andauernde und/oder intermittierend auftretende Stuhlunregelmäßigkeiten
2. uncharakteristische abdominelle Schmerzen
3. keine pathologischen Organbefunde

So diagnostiziert man heute ein Kolon irritabile nach dem Ausschluß von röntgenologisch, sonographisch, endoskopisch oder chemisch verifizierbaren Störungen des Gastro intestinaltraktes und der Abdominalorgane.

Die Therapie beschränkt sich meist auf eine symptomatische Behandlung. Dabei stehen eine der Nahrungsmittelunverträglichkeit entsprechende Diät, eine allgemein faserreiche Kost und die kleine Psychotherapie im Vordergrund (19).

Weiter wird versucht, durch Medikamente, die zentral dämpfend wirken (Sedativa), oder durch Anticholinergika, welche die Darmmotilität hemmen, eine Besserung der Symptome zu erzielen (2; 4; 9; 64).

1.2 ZIEL DER UNTERSUCHUNG

Um die gesteigerte postprandiale Darmtätigkeit bei irritablem Kolon zu dämpfen, werden vor allem Anticholinergika oder Spasmolytika verordnet. Anticholinergika sind Substanzen, welche die Wirkung des Acetylcholins an den Nervenendigungen des autonomen Nervensystems aufheben. Dabei muß zwischen der peripheren Wirkungen am glatten Muskel und an den Drüsen (muskarinartig) und der Wirkung am autonomen Ganglion (nikotinartig) unterschieden werden. Die muskarinartige Wirkung an den Effektorzellen der parasympathisch innervierten Organe kann durch Atropin und verwandte Substanzen (Parasympatholytika oder "Anticholinergika"), die nikotinartige Wirkung durch Ganglienblocker selektiv gehemmt werden (50). Im Magen-Darm-Trakt hemmen Anticholinergika durch kompetitive Verdrängung des Acetylcholins am muskarinartigen Rezeptor Sekretion und Motilität. Spasmolytika besitzen neben einer solchen parasympatholytischen Wirkungskomponente eine direkte, das heißt myotrope Wirkung auf die glatte Muskulatur. Sie werden vor allem zur Behandlung von Spasmen des Magen-Darm-Kanals eingesetzt (18).

Zwar befinden sich viele Anticholinergika auf dem Markt, jedoch ist ihr therapeutischer Effekt beim irritablem Kolon umstritten.

In vorliegender Studie sollte im Doppelblindversuch die Wirksamkeit einer akuten Anticholinergikatherapie bei Patienten mit irritablem Kolon geprüft werden. Um zu einer objektiven Beurteilung des physiologischen Effektes dieser Substanz zu kommen und die individuelle Ansprechbarkeit auf Anticholinergika zu testen, wurde der Therapieverlauf mittels manometrischer Messungen kontrolliert.

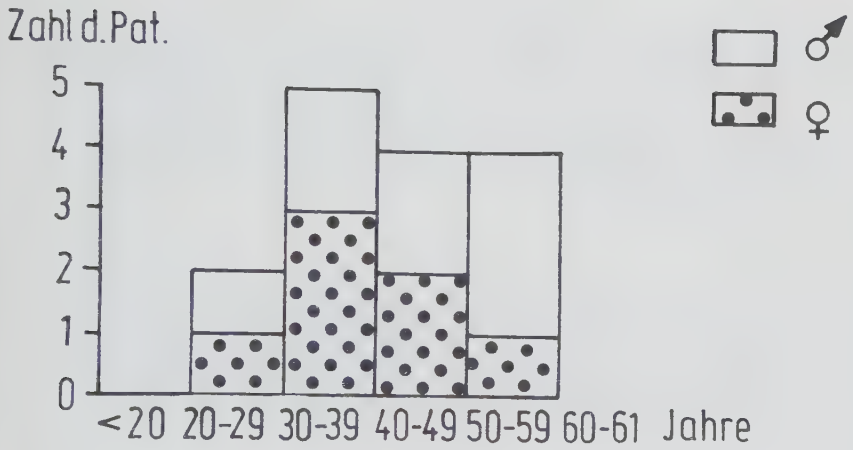
2. METHODIK

2.1 PROBANDEN

15 Patienten (7 Frauen, 8 Männer) mit den typischen Zeichen eines Kolon irritable wurden untersucht. Ihr Durchschnittsalter betrug 40,7 Jahre (27 bis 54 Jahre) (siehe Abbildung 2.1).

Um organische Veränderungen des Gastrointestinaltraktes auszuschließen, waren zuvor endoskopische Untersuchungen des oberen Verdauungstraktes, eine Prokto-Rekto-Sigmoidoskopie, eine Koloskopie bzw. alternativ ein Kolonkontrasteinlauf, eine fraktionierte Magenbreipassage, die Sonographie der Oberbauchorgane (eventuell ergänzt durch röntgenologische Darstellung der Gallenwege) und in einer Reihe der Fälle eine orale Lactosebelastung durchgeführt worden. Auch die Überprüfung der üblichen laborchemischen Parameter wie BSG, peripheres Blutbild, Serumelektrolyte, harnpflichtige Substanzen im Serum, Transaminasen, Bilirubin, Gesamteiweiß, Eiweißelektrophorese, LDH und Gerinnungswerte hatte keinen Hinweis auf eine organische Erkrankung des Magen-Darm-Traktes und der übrigen Abdominalorgane ergeben. Alle 15 Patienten klagten über Schmerzen im Abdomen, bei 3 verstärkten sich diese nach dem Essen. Für 8 Patienten standen Stuhlunregelmäßigkeiten im Vordergrund des Beschwerdebildes, 3 davon stellten Schleimbeimengungen im Stuhl fest. Weitere Symptome waren Übelkeit (3 Patienten), Speiseunverträglichkeiten (4 Patienten) oder Blähungen (3 Patienten). Alle Patienten willigten nach entsprechender Aufklärung schriftlich in die Untersuchung ein. Diese war zuvor von der Ethikkommission der medizinischen Universitätsklinik Erlangen genehmigt worden.

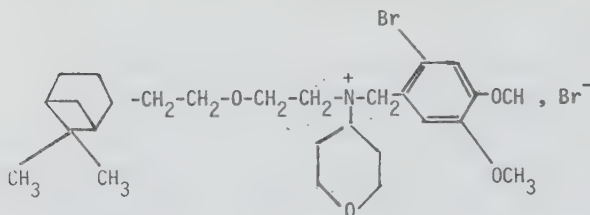
Abb. 2.1: Alters- und Geschlechtsverteilung der untersuchten Patienten mit Kolon irritabile.



2.2 PHARMAKOLOGIE VON PINAVERIUMBROMID (P)

Als Anticholinergikum wurde die Wirksubstanz Pinaveriumbromid (P) verabreicht, die seit 1977 in Frankreich unter dem Namen Dicetel^R im Handel ist.

Pinaveriumbromid ist chemisch folgendermaßen aufgebaut:



N-(2-Bromo-4,5-dimethoxybenzyl)-N [(6,6-dimethyl-norpinan-2-yl)-2-äthoxy-2-äthyl] -morpholinium-bromid

Pharmakokinetik

Tierversuche an Ratte und Maus ergaben, daß P. (markiert mit ¹⁴C) nach enteraler Applikation zu 90% mit den Faeces ausgeschieden wird, während es bei parenteraler Applikation zu gleichen Teilen in Urin und Faeces erscheint.

Wirkung

Die Erprobung von P. an verschiedenen Versuchstieren zeigte eine spasmolytische Wirkung auf die glatte Muskulatur des Intestinums, der Gallenblase und des Uterus. Es wurden jedoch auch sedative Wirkungen auf das ZNS, analgetische und zentral-sympathikolytische sowie anticholinerge Eigenschaften festgestellt.

In experimentellen Arbeiten am Menschen fanden sich:

1. Hypotonie des Magens (1x100 mg), jedoch keine Verzögerung seiner Entleerung (300 mg für 3 Tage).
2. Keine Verlängerung der Transitzeit (300 mg für 3 Tage).
3. Bei Ulkuspatienten keine Veränderung des Sekretionsvolumens, jedoch eine Verminderung der Säuresekretion (basal und stimuliert).

Bei klinischen Prüfungen waren Schmerzen im Abdomen, Meteorismus, Nausea und Erbrechen positiv beeinflußt worden.

Verträglichkeit beim Menschen

Die Verträglichkeit des Medikamentes wird von der Herstellerfirma als gut bezeichnet. An anticholinergen Nebenwirkungen stehen Mundtrockenheit (2,8% von 422 Patienten) und Obstipation (5% von 422 Patienten) im Vordergrund. Auch vegetative Störungen (Übelkeit, Erbrechen, Schwindel) und Magenschmerzen werden beobachtet.

Dosis

Die Verträglichkeitsdosis beim Menschen beträgt 600-800 mg/die. Mit 150 mg/die werden therapeutische Effekte erzielt (therapeutische Dosis).

Zur Erprobung einer Akuttherapie erhielten die Patienten in vorliegender Studie 200 mg P. (4 Kapseln zu je 50 mg).

2.3 VERSUCHSANORDNUNG

2.3.1 Manometrieverfahren und Meßeinrichtungen

Zur Beurteilung der Kolonmotilität wurde der intraluminale Druck im Rektum-Sigmoid-Bereich registriert. Dazu wurden zwei Polyvinylkatheter mit je einer seitlichen Öffnung im Abstand von 5 cm ca. 10 - 15 cm in den gereinigten Darm des Patienten eingeführt. Die Katheter wurden kontinuierlich mit einem Volumen von 0,5 ml/min mittels eines Perfusors (Pneumo hydraulic capillary 034 infusion system; Fa. Braun) perfundiert. Als Druckwandler diente ein Statham Transducer (Modell P 23 Db; Statham Instruments, USA). Nach Verstärkung über ein Elektromanometer (Hellige Manometer, Ma 88 G+K) erfolgte die Druckregistrierung auf einem Mehrkanalschreiber (Multiscriptor 9400 THS/T; Hellige, BRD). Die Papiergeschwindigkeit betrug 1 mm/s. Der Druck wurde in mmHg gemessen.

2.3.2 Versuchsdurchführung

Die Untersuchung erfolgte jeweils nach einer Nüchternperiode von 12 Stunden. Die Patienten erhielten 2 Stunden vor Untersuchungsbeginn ein Klistier zur Darmreinigung. Der Perfusionskatheter wurde peranal eingeführt und im Rektum-Sigmoid-Bereich (10 - 20 cm p.a.) placiert. Danach erhielten die Patienten im Doppelblindversuch in randomisierter Reihenfolge entweder 200 mg P. oder Placebo in Kapselform.

Nacheiner Adaptionszeit von 30 Minuten wurde der basale Druck kontinuierlich registriert. 20 Minuten nach Aufzeichnungsbeginn nahm jeder Patient eine Probemahlzeit (1000 Kal) zu sich, die er innerhalb 10 - 15 Minuten verzehrte. Während weiterer 90 Minuten nach Essensbeginn wurde der intraluminale Druckkurvenverlauf aufgezeichnet.

Ein oder zwei Tage später erfolgte die 2. Untersuchung.

2.4 AUSWERTUNG

Zur Beurteilung der manometrischen Registrierungen wurde der Motilitätsindex bestimmt. Dieser ist definiert als das Produkt aus mittlerer Amplitude und der Summe der Dauer der einzelnen Druckwellen für jeweils 10 Minuten (53)(siehe Abbildung 2.4).

So wurde für jede 10 Minuten-Periode die Zahl, die Amplitude und die Dauer der einzelnen Druckwellen ermittelt. Dabei wurden nur Wellen mit einem Druckanstieg über 3 mmHg, die in einer kontinuierlichen Kontraktionsperiode von mindestens 90 Sekunden Dauer lagen, berücksichtigt (53).

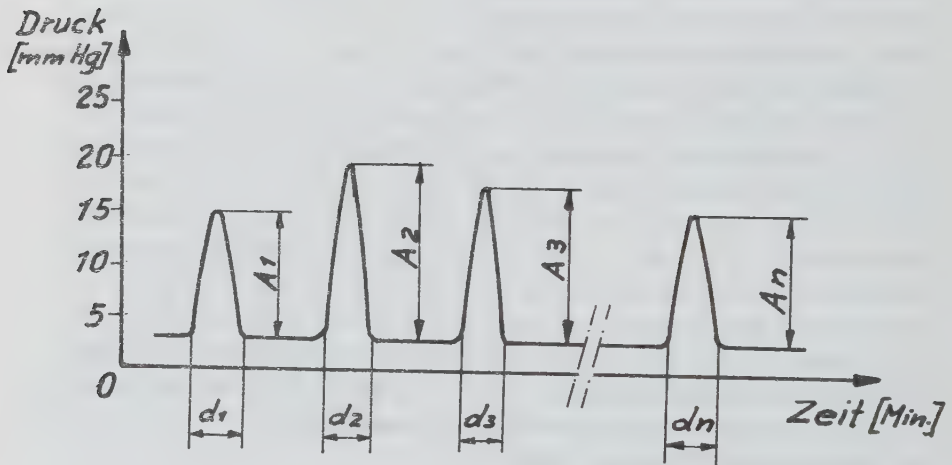
Die so gewonnenen Werte des Motilitätsindex wurden nach Bekanntgabe des Schlüssels jeweils für Placebo und Wirksubstanz statistisch ausgewertet. Dabei wurden die Mittelwerte mit Standardabweichung bzw. bei nicht normal verteilten Einzelwerten der Median mit den 95% Vertrauensgrenzen berechnet.

Die Prüfung der einzelnen Stichproben auf Normalverteilung erfolgte mit dem Kolmogoroff-Smirnoff-Test. Der Vergleich zwischen den entsprechenden 10 Minuten-Perioden wurde mit dem Student-t-Test für Paardifferenzen bzw. bei nicht normaler Verteilung mit dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen durchgeführt. Dabei wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ vorgegeben, d.h. als signifikant angesehene Unterschiede zwischen den Stichprobenwerten müßten mindestens auf dem 5%-Niveau gesichert sein. Die Ergebnisse sind als Mittelwerte mit den dazugehörigen Standardabweichungen der Mittelwerte bzw. als Mediane mit den 95% Vertrauensintervallen angegeben.

Abb. 2.4: Schematische Darstellung der Berechnung des Motilitätsindex (MI) nach Snape, 1977.

A = Amplitude der Druckwelle

d = Dauer der Druckwelle



$$MJ = \frac{\sum_{i=1}^n A_i}{n} \cdot \sum_{i=1}^n d_i$$

3. ERGEBNISSE

Tabelle 3.a und Abbildung 3.a zeigen den Verlauf des Motilitätsindex, der nach Verabreichung von P. bzw. eines Placebos bei 15 Patienten mit Kolon spasticum im Rektum-Sigmoid-Bereich gemessen bzw. errechnet wurde. Erhielten die Patienten ein Placebo, so zeigten sie einen basalen Motilitätsindex von 386,0 (0,0-1778,0). Dieser stieg nach einer 1000 Kal Probemahlzeit innerhalb der ersten 10-Minuten-Periode auf ein Maximum von 1053,9+209,6 an und fiel in den folgenden 80 Minuten annähernd auf den Basalwert ab, welcher allerdings starken Schwankungen unterworfen war. Nahmen die Patienten dagegen die Wirksubstanz P. ein, so blieben sowohl der basale Wert als auch der initiale Anstieg der Motilität unter den Werten des Placebos. Unter Ruhebedingungen betrug der Motilitätsindex 143,0 (0,0-1881,0) und stieg sofort nach der Mahlzeit auf 473,0 (40,0-2651,0). Dieser Anstieg ging ebenfalls schnell wieder auf Ausgangswerte zurück, zeigte jedoch zwei Gipfel 40 und 70 Minuten nach Essensbeginn. Bei der statistischen Auswertung zeigte sich in keiner Periode ein signifikanter Unterschied zwischen Placebo und P.

Auch bei dem Versuch, die untersuchten Patienten entsprechend ihrem klinischen Beschwerdebild in zwei Gruppen zu unterteilen, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen P. und Placebo.

In Tabelle 3.b und in Abbildung 3.b sind die Werte des Motilitätsindex der Patienten mit veränderter Stuhlkonsistenz, d.h. deren Hauptsymptome in Obstipation oder auch im Wechsel mit Diarrhoe bestanden, dargestellt. Auch hier unterdrückte P. zwar nach der Mahlzeit den initialen Motilitätsanstieg, jedoch unterschieden sich die Werte im Zeitraum danach nur unwesentlich.

Dasselbe Ergebnis zeigte die zweite Untergruppe (Tabelle 3.c und Abbildung 3.c), deren Leitsymptom der abdominelle Schmerz war und die manchmal Schleim im Stuhl angab. Hier fand sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen P. und Placebo.

Da in keiner der 3 Gruppen ein statistisch signifikanter Motilitätsunterschied zwischen Placebo und P. festgestellt werden konnte, muß dem Wirkstoff P. eine ausreichend motilitätsmindernde Wirkung auf die glatte Muskulatur des Kolons abgesprochen werden.

Tabelle 3.a: Motilitätsindex aller Patienten (n=15) vor und nach Einnahme einer Probemahlzeit.

Mittelwerte + mittlerer Fehler bzw.

Median mit 95% Vertrauensgrenze

t min	P.	Placebo
-20 bis -10	191,0 (0,0-366,0)	345,0 (250,0-678,0)
-10 bis 0	143,0 (0,0-204,0)	386,0 (121,0-1390,0)
0 bis 10	473,0 (149,0-833,0)	1053,9 (+209,6)
10 bis 20	209,0 (77,0-1002,0)	428,0 (134,0-1050,0)
20 bis 30	259,5 (+68,8)	677,8 (+130,3)
30 bis 40	412,0 (0,0-857,0)	156,0 (43,0-703,0)
40 bis 50	136,0 (0,0-698,0)	667,0 (+172,0)
50 bis 60	128,0 (55,0-805,0)	232,0 (119,0-681,0)
60 bis 70	401,5 (0,0-962,0)	188,5 (0,0-692,0)
70 bis 80	157,5 (0,0-500,0)	189,0 (60,0-803,0)
80 bis 90	206,0 (0,0-1263,0)	396,0 (+105,3)

Abb. 3.a: Motilitätsindex aller Patienten nach Einnahme des Placebos bzw. von P. vor und nach einer Probemahlzeit.

Motilitätsindex

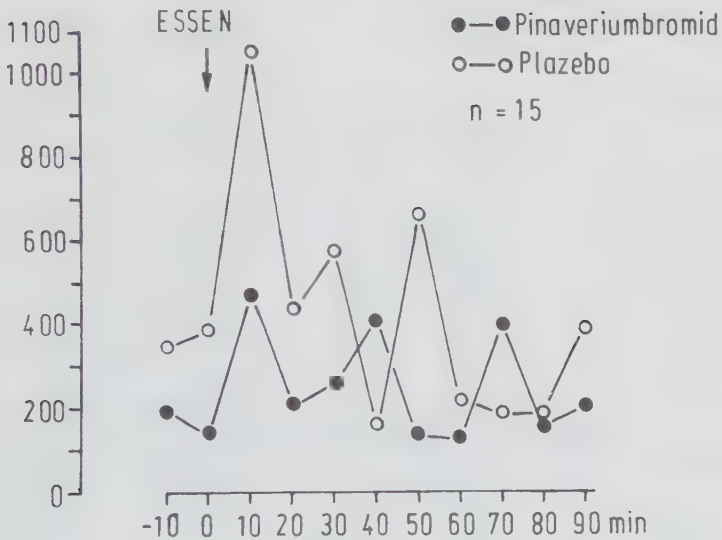


Tabelle 3.b: Motilitätsindex der Patienten mit veränderter Stuhlkonsistenz als Hauptsymptom (n=8)

Mittelwert $\pm$ mittlerer Fehler bzw.
Median mit 95% Vertrauensgrenze

t min	P.	Placebo
-20 bis -10	261,0 (0,0-2715,0)	302,0 (0,0-1751,0)
-10 bis 0	108,0 (0,0-2434,0)	824,9 ($\pm$ 266,8)
0 bis 10	603,0 (0,0-5399,0)	1168,1 ($\pm$ 304,4)
10 bis 20	247,5 (0,0-2447,0)	527,1 ($\pm$ 144,3)
20 bis 30	306,9 ($\pm$ 114,9)	577,6 ($\pm$ 175,7)
30 bis 40	401,5 (0,0-1185,0)	118,5 (0,0-1336,0)
40 bis 50	569,1 ($\pm$ 314,2)	716,0 ($\pm$ 165,1)
50 bis 60	91,5 (0,0-1662,0)	474,9 ($\pm$ 205,9)
60 bis 70	763,0 ($\pm$ 343,0)	165,0 (0,0-1167,0)
70 bis 80	138,0 (0,0-2267,0)	203,0 (0,0-1853,0)
80 bis 90	92,0 (0,0-1387,0)	426,4 ($\pm$ 192,7)

Abb. 3.b: Motilitätsindex bei Patienten mit veränderter Stuhlkonsistenz nach Einnahme eines Placebos bzw. von P. vor und nach einer Probemahlzeit.

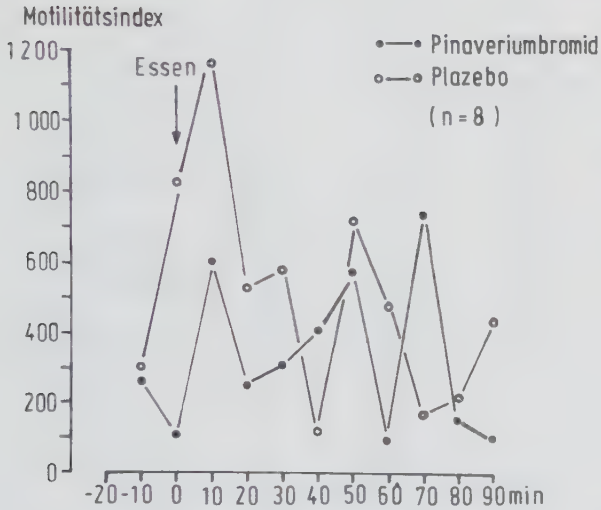


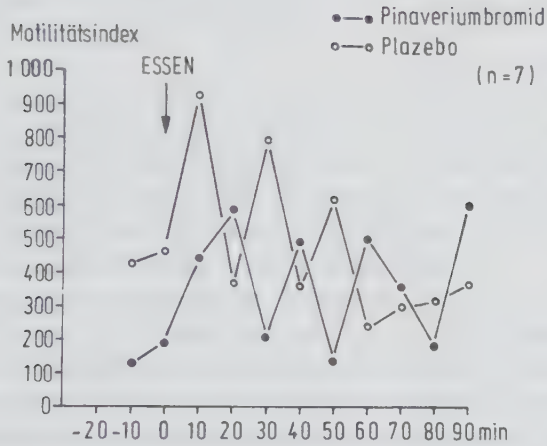
Tabelle 3.c: Motilitätsindex der Patienten mit abdomineller Schmerzsymptomatik und selten Schleim im Stuhl (n=7).

Mittelwerte + mittlerer Fehler bzw.

Median mit 95% Vertrauensgrenze

t min	P.	Placebo
-20 bis -10	130,4 (<u>+55,0</u>)	428,4 (<u>+86,4</u>)
-10 bis 0	191,0 (0,0-1881,0)	463,9 (<u>+237,7</u>)
0 bis 10	442,4 (<u>+96,8</u>)	923,3 (<u>+301,5</u>)
10 bis 20	583,0 (<u>+312,7</u>)	370,0 (0,0-2739,0)
20 bis 30	205,3 (<u>+71,7</u>)	792,3 (<u>+198,1</u>)
30 bis 40	491,3 (<u>+223,3</u>)	355,7 (<u>+120,5</u>)
40 bis 50	136,0 (0,0-1794,0)	611,0 (<u>+332,4</u>)
50 bis 60	500,6 (<u>+163,5</u>)	232,0 (119,0-1224,0)
60 bis 70	352,1 (<u>+91,0</u>)	298,4 (<u>+102,3</u>)
70 bis 80	186,7 (<u>+75,7</u>)	312,3 (<u>+128,2</u>)
80 bis 90	609,7 (<u>+277,1</u>)	365,6 (<u>+103,0</u>)

Abb. 3.c): Motilitätsindex der Patienten mit vorwiegend abdominaler Schmerzsymptomatik nach Einnahme eines Placebos bzw. von P. vor und nach einer Probemahlzeit.



4. DISKUSSION

4.1 UNTERSUCHUNGSMÖGLICHKEITEN DER KOLONMOTILITÄT

Es wurde eine Vielzahl von Verfahren entwickelt, um direkt oder indirekt die Kolonmotilität zu untersuchen, doch sind die meisten Methoden personell und apparativ sehr aufwendig und erfassen die Motilität nur ungenau. Die direkte Betrachtung mittels röntgenologischer Verfahren bedeutet für den Patienten eine zu große Strahlenbelastung und schließt eine Beeinträchtigung der Motilität durch das Kontrastmittel nicht aus (65). Radiotelemetrikapseln sind im Darm frei beweglich, lassen aber wenig Aussagen über die mechanischen Reaktionen der Darmwand zu (36; 65).

Bei manometrischen Verfahren schon früh benutzte Luft- bzw. Wasser gefüllte Ballone reagieren sehr träge auf Druckschwankungen des Sigmoids und sind unfähig, Erschlaffungszustände und Unterdrucke zu registrieren (28). Zudem irritieren oder stimulieren sie sogar den Darm durch einen ausgeprägten Fremdkörper-effekt (28; 47). Der Bewegungsablauf wird weniger gestört durch wassergefüllte Katheter, die ohne jegliche Hilfsmittel eingeführt werden können und somit den Patienten wenig beeinträchtigen. Allerdings verstopfen sie leicht durch Stuhlpartikel (28).

Dieser Nachteil wird durch flüssigkeitsperfundierte Kunststoffkatheter umgangen, die eine geringe Fremdkörperirritation aufweisen (65). Auch diese Methode erfaßt nicht alle Druckänderungen im Dickdarm und zudem kann von Aufzeichnungen im Sigmoid nur bedingt auf die gesamte Kolonmotilität rückgeschlossen werden (65). Dennoch stellt die Perfusionsmanometrie ein ausreichend exaktes und praktikables Verfahren dar, um eine objektive, quantitative Aussage über die Wirkung von Therapiemaßnahmen auf die Motilität im Rekto-Sigmoid-Bereich machen zu können. Sie wurde deshalb im Rahmen der vorliegenden Untersuchung verwendet.

4.2 BEURTEILUNG MANOMETRISCHER AUFEICHNUNGEN

Die Interpretation von manometrischen Registrierungen ist schwierig, da es im Kolon keine qualitativen Unterschiede zwischen normaler und gestörter Motilität gibt.

Bisher wurden Druckwellen in die Typen I bis IV unterteilt. Typ I stellt lokalisierte, intermittierend auftretende Wellen dar, während Typ II durch Kontraktion der Ringmuskulatur über größere Segmente für das Bild der Haustren verantwortlich gemacht wird. Sie sind dem Typ III überlagert, der durch einen allmählichen Anstieg des Basisdruckes zustande kommt. Holzknecht entdeckte 1909 die eigentliche Peristaltik-Welle (Typ IV), die etwa 3 bis 4 mal pro Tag das gesamte Kolon erfaßt (31; 38).

Da sich diese Einteilung als unbefriedigend erwies und wenig Bezug zur Klinik zeigte (51; 65), unterscheidet man heute nur noch zwei Motilitätstypen:

1. Phasische Kontraktionen (Segmentation), die der Durchmischung des Koloninhaltes dienen. Sie sind bei Obstipation vermehrt und bei Diarrhoe vermindert und sprechen vor allem auf Stimulierung durch Essen, Cholinergika und Emotionen an.
2. Propulsive peristaltische Wellen, die den Koloninhalt über kürzere Strecken fortbewegen. Laufen diese Wellen nach kaudal kontinuierlich weiter, was 3 bis 4 mal am Tag geschieht, so findet ein Massentransport analwärts statt. Diese Massenbewegungen werden durch Nahrungsaufnahme besonders stimuliert (Gastrokolischer Reflex) und treten bei Diarrhoe vermehrt auf (29; 51).

Die quantitative Beurteilung gründet sich heute auf den Motilitätsindex, der die Dauer und Amplitude der Kontraktionswellen berücksichtigt. Er erwies sich als brauchbarer Maßstab, der nach neueren Erkenntnissen vor allem den Vergleich zwischen normaler und gestörter (52; 63) bzw. basaler und stimulierter (23; 24; 54; 57) Kolonmotilität ermöglicht.

Auch in der vorliegenden Untersuchung wurde der Motilitätsindex unter basalen Bedingungen und nach Stimulation (1000 Kalorien-Mahlzeit) während Placebo- und Verum-Gabe bestimmt.

4.3 DRUCKKURVENVERLAUF BEI KOLON IRRITABILE

In der Literatur finden sich keine Unterschiede hinsichtlich der Ruhemotilität zwischen Patienten mit Kolon irritabile und gesunden Probanden (9.; 42; 52; 57). Jedoch reagieren diese Patienten mit einer abnorm starken Motilität auf bestimmte Stimuli wie Streß (3), Cholinergika (6), rektale Dehnung (39; 63), Cholezystokinin (24) oder Nahrungsaufnahme. Snape (54), Waller (62) und Dyrska (14) konnten allerdings keinen signifikanten Motilitätsanstieg auf reines Cholezystokinin feststellen. Andere Autoren (39; 42) hingegen registrierten auch nach Probemahlzeit einen insgesamt geringeren Druckanstieg bei irritablem Kolon als bei Gesunden. Latimer et al. (32) ermittelten lediglich unter Basalbedingungen einen Druckunterschied zwischen Patienten und Gesunden, keinen Unterschied dagegen nach Stimulation, weder mittels eines Streßinterviews noch mittels einer Probemahlzeit. Sullivan (57) fand in seinen Untersuchungen beim Kolon irritabile einen verzögerten, allmählichen Motilitätsanstieg nach Mahlzeiten, gegenüber einer schnellen Zunahme bei Normalpersonen. Allerdings unterteilte er sein Kollektiv nicht nach den Merkmalen Obstipation und Diarrhoe. Das Kollektiv der vorliegenden Studie setzte sich dagegen aus Patienten mit der spastischen Form des Kolon irritabile zusammen. Dies mag die Ursache sein, weshalb sich Sullivans typischer Kurvenverlauf nicht nachvollziehen ließ.

Die meisten Untersucher sind sich jedoch einig, daß Patienten, die postprandial Schmerzen haben, nach Mahlzeiten eine gesteigerte Motilität zeigen (8; 42). Von den hier untersuchten Patienten gab keiner Schmerzen nach der Probemahlzeit an.

In vorliegender Studie betrug der Motilitätsindex unter Ruhebedingungen für den Placeboversuch 360 und stieg nach dem Essen auf 1050 an, um danach wieder auf annähernd basale, jedoch stark schwankende Werte abzufallen (siehe Abbildung 3.a).

Dabei unterschied sich lediglich der Wert der ersten 10 postprandialen Minuten signifikant von den Zeitpunkten 40, 60 und 70 Minuten nach der Mahlzeit. Dies könnte als Hinweis für den abgelaufenen gastrokolischen Reflex gedeutet werden.

Die starken Schwankungen in der postprandialen Phase könnten durch die periodenhafte Kolonaktivität, die sich immer wieder mit nahezu aktionslosen Phasen abwechselt, zustande kommen.

Die Überlegung, inwieweit die Messung des intraluminalen Druckes ein geeignetes Verfahren zur Beurteilung der Kolonmotilität darstellt, erscheint angesichts dieser Schwankungen nicht unberechtigt.

4.4 WIRKUNG VON ANTICHOLINERGIKA BEI KOLON IRRITABILE

Anticholinergika bzw. Spasmolytika werden zur Behandlung des Kolon irritabile empfohlen. Ivey (30) weist darauf hin, daß eine solche Therapie erwartungsgemäß nur bei der Form des irritablen Kolons, die mit Schmerzen und/oder mit Obstipation einhergeht, Erfolg versprechen kann. Denn nur hier stellt die Dämpfung der gesteigerten Kolonsegmentation ein sinnvolles therapeutisches Konzept dar. Hingegen erscheint es nicht angebracht, bei der nervösen Diarrhoe mittels Anticholinergika die verminderte Motilität noch weiter zu reduzieren (30). Bei der Auswahl unseres Patientenkollektives wurde diese Voraussetzung zwar berücksichtigt, d.h. unsere Patienten gaben Schmerzen und überwiegend Obstipation an, jedoch konnte trotzdem keine signifikante Minderung des Motilitätsindex nach Gabe des Anticholinergikums nachgewiesen werden.

Positive Ergebnisse bei der Behandlung des irritablen Kolons mit Anticholinergika werden von mehreren Autoren berichtet. Sullivan (57) fand ein Ausbleiben des prolongierten postprandialen Motilitätsanstieges nach Applikation des Anticholinergikums Clidinium. Jedoch unterschied er bei der Auswahl seiner Patienten nicht zwischen den beiden Hauptformen des irritablen Kolons. Er stellte zudem erst 110 Minuten nach Einnahme der Substanz einen Wirkungseintritt fest; da Anticholinergika üblicherweise rasch resorbiert werden (18), erscheint dieses Ergebnis zweifelhaft.

Auch mit Prifiniumbromid wurden gute Ergebnisse erzielt (43); diese beruhen aber auf einer subjektiven Bewertung durch die behandelten Patienten. Dieselben Bewertungsmaßstäbe galten in einer Studie von Eisenburg mit dem Spasmolytikum Mebeverine (15). Daß dieses methodische Vorgehen keinen Rückschluß auf die Motilität erlaubt, zeigt das Ergebnis von Taylor (59). Er stellte zwar keine Reduzierung der Darmmotilität nach Behandlung mit Mebeverine fest, jedoch gaben die Patienten mit nervöser Diarrhoe eine wesentliche Besserung ihrer Symptome an. Nach Ivey (30) aber können Anticholinergika bei dieser Form des irritablen Kolons keine positive Wirkung zeigen. Die vorstehend aufgeführten Ergebnisse zeigen den großen Einfluß von Placebos bei der Behandlung des Kolon irritabile. Er liegt bei einer Heilungsrate von 35% bis 47% (21). Zu Recht fordert Goulston daher nur kontrollierte Doppelblindstudien, um eine glaubwürdige Aussage über die Wirkung eines Medikamentes beim Kolon irritabile machen zu können.

Das Ausmaß der Absorption verschiedener Anticholinergika aus dem Magen-Darm-Trakt ist bisher noch nicht eindeutig ermittelt. So stellte zum Beispiel Herxheimer (25) fest, daß Hyoscinbutylbromid praktisch überhaupt nicht aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert wird, obwohl andere Autoren nach oraler Gabe dieser Substanz einen Effekt beim iritablen Kolon nachzuweisen glaubten (47). Ivey (30) fand bisher keine kontrollierte Doppelblindstudie, die nach oraler Applikation eines Anticholinergikums einen physiologisch nachweisbaren Effekt auf das Kolon beschreibt. Auch weist er den drei Doppelblindstudien, die über die Behandlung des iritablen Kolons mit Spasmolytika existieren, unglaubliche Ergebnisse (Kleckner, 1959; Mepenzolat) bzw. inkorrekte Versuchsplanungen (Connell, 1965; Mebeverine; Matt 1967; Dicyclomin) nach. Er bezweifelt, daß es Medikamente gibt, die selektiv die glatte Muskulatur des Magen-Darm-Traktes spasmolytisch beeinflussen.

Der mangelnde Effekt von P. auf die Motilität des Kolons könnte auf der oralen Verabreichung beruhen. Zwar meldeten Autoren aus Frankreich Erfolge bei der Behandlung mit P., jedoch wurden diese Ergebnisse lediglich durch Patientenbefragung gewonnen (33). Da P. ein tertiäres Amin enthält, kann dieser Erfolg zudem auf den lokalanästhetischen Effekt dieser Wirkgruppen zurückgeführt werden (18).

Möglicherweise war die Dosis von 200 mg, die bei den vorliegenden Messungen verabreicht wurde, zu niedrig. Denn um den Effekt eines Placebos zu übertreffen, sind nach Almy (2) so hohe Dosen erforderlich, daß Mundtrockenheit auftritt. Nach Verabreichung von P. in therapeutischen Dosen wurde Mundtrockenheit jedoch nur in 2,8% von 422 Fällen beobachtet. So könnte mit höheren Dosen von P. vielleicht eine bessere Wirkung auf den Darm erzielt werden, doch würden dann die anticholinergen Nebenwirkungen diesen Erfolg nicht mehr rechtfertigen. In vorliegender Studie fand sich nach Applikation eines Placebos und von P. kein signifikanter Unterschied zwischen den entsprechenden Druckkurven. Auch der Versuch, eine Flächendifferenz unter den beiden Kurven zu finden, blieb erfolglos. Der stark schwankende Kurvenverlauf, d.h. die periodenhafte Tätigkeit des Darmes, blieb ebenfalls unbeeinträchtigt.

Angesichts dieser negativen Ergebnisse muß dem Anticholinergikum Pinaveriumbromid eine ausreichend spasmolytische Wirkung auf den Darm bei der Behandlung des Kolon iritabile abgesprochen werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Der Begriff des Kolon irritable umfaßt eine funktionelle Störung des Dickdarms, die entweder als Kolon spasticum oder in der Form einer emotionalen Diarrhoe häufig in Erscheinung tritt. Die Patienten reagieren auf bestimmte Stimuli, wie z.B. Streß oder Essen, mit einer abnormen Kolonmotilität, die vielfach Schmerzen bereitet und Stuhlnunregelmäßigkeiten verursacht.

Um die Wirksamkeit einer akuten Anticholinergika-Therapie mit Pinaveriumbromid (P.) bei Patienten mit Kolon irritable prüfen zu können, wurde im Doppelblindversuch an 15 Patienten der intraluminale Druck im Rekto-Sigmoid-Bereich gemessen. Nach Einnahme eines Placebos bzw. von P. wurde der Kolon-Druck mittels eines flüssigkeitsperfundierten Katheters 20 Minuten vor und 90 Minuten nach einer Probemahlzeit fortlaufend registriert. Bei dem Placebo stieg der Motilitätsindex innerhalb der ersten 10 Minuten nach der Mahlzeit von 386 auf 1053, bei P. vom Basalwert 143 auf 473. In den folgenden 80 Minuten fielen die Druckkurven in beiden Fällen wieder auf annähernd basale, jedoch stark schwankende Werte ab. Es konnte jedoch in keiner 10-Minuten-Periode ein statistisch signifikanter Unterschied des Motilitätsindex zwischen Placebo und P. gefunden werden.

Die Untersuchungs- und Beurteilungsmöglichkeiten der Kolonmotilität und der Druckkurvenverlauf bei irritablem Kolon sowohl ohne als auch mit anticholinergischer Behandlung wurden diskutiert.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Almy, T.P.: Digestive disease as a national problem. II A white Paper by the American Gastroenterological Association, 1967. *Gastroenterology* 53, 821, 1967
2. Almy, T.P.: Irritable bowel syndrome. *Gastrointestinal disease*, Saunders Co. (1973). Sleisinger M.H., Fordtran J.S.
3. Almy, T.P.: The gastrointestinal tract in man under stress. *Gastrointestinal disease*, Saunders Co. (1973). Sleisinger M.H., Fordtran J.S.
4. Ammann, R.: Colon irritabile. *Schweiz. med. Wschr.*, 45, 1347, (1974)
5. Bentely, F.H.; Mane, B.S.: Visceral pain produced by balloon distension of the jejunum. *The Lancet* 389, (1940)
6. Champion, P.: Some cases of the irritable bowel syndrome studied by intraluminal pressure recordings. *Digestion*, 9, 21, (1973)
7. Connell, A.M.: The motility of the pelvic colon. Part II, paradoxical motility in diarrhoea and constipation. *Gut*, 3, 342, (1962)
8. Connell, A.M.; Jones, F.A.; Rowlands, E.N.: Motility of the pelvic colon. Part IV, abdominal pain associated with colonic hypermotility after meals. *Gut*, 6, 105, (1965)
9. Connell, A.M.: The irritable colon syndrome. *Postgrad. med. J.*, 44, 668, (1968)
10. Davidson M., Wassermann, R.: The irritable colon of childhood (chronic non specific diarrhea syndrome). *The Journal of Pediatrics*, 69, 1027, (1966)
11. Dimson, S.B.: Transit time related to clinical findings in children with recurrent abdominal pain. *Pediatrics*, 47, 666, (1971)
12. Dölle, W.; Strohmeyer, G.: Das irritable Colon. *Der Internist*, 13, 27, (1972)
13. Dölle, W.; Wiedmann, K.H.: Das Colon irritabile. *Excerpta Medica - Colon irritabile*. Amsterdam (1978)
14. Dryszka, H., Eberhardt, G.: Die Wirkung von Cholezystokinin auf Beschwerden und Motilität beim Reizcolon: Simultane intrasigmoidale Druckmessung bei zwei verschiedenen Meßmethoden. *Inn. Med.*, 6, 49, (1979)

15. Eisenburg, J.; Kruis, W.; Schüßler P. et al.: Das irritable Kolon Syndrom. Fortschr. Med., 96, 41, (1978)
16. Esler, M.D., Goulston, K.J.: Levels of anxiety in colonic disorders. The New Engl. J. of Med., 288, 16, (1973)
17. Fennegan, F.M.; Puiggari, M.J.: Hypothalamic amygdaloid influence on gastric motility in dogs. J. of Neurosurgery, 24, 497, (1966)
18. Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W.: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Bibliographisches Institut, Mannheim (1977), Wissenschaftsverlag
19. Franken, F.H.: Irritables Kolon. Dtsch. med. Wschr., 103, 665, (1978)
20. Gonzalez, A.R.; Mena, L.A.: Das irritable Kolon. Retrospektive Untersuchung an 217 Fällen. Münch. med. Wschr., 116, 38, 1641, (1974)
21. Goulston, K.: Drug usage in the irritable colon syndrome. Med. J. Aust., 1, 1126, (1972)
22. Gugler, E.: Magen-Darm. Funktionelle Erkrankungen des kindlichen Magen-Darm-Traktes. Der Kassenarzt, 20, 4020, (1980)
23. Harvey, R.F.; Read, A.E.: Effects of oral magnesium sulphate on colonic motility in patients with the irritable bowel syndrome. Gut, 14, 983, (1973)
24. Harvey, R.F., Read, A.E.: Effect of cholecystokinin on colonic motility and symptoms in patients with the irritable bowel syndrome. The Lancet, 7793, (1973)
25. Herxheimer, A.; Misiewicz, J.J.: Oral hyoscine butylbromide for irritable bowel syndrome? Brit. med. J., 752, (1979)
26. Hislop, I.G.: Psychological significance of the irritable colon. Gut, 12, 452, (1971)
27. Holdstock, D.J.; Misiewicz, J.J.; Waller, S.L.: Observations on the mechanism of abdominal pain. Gut, 10, 19, (1969)
28. Holschneider, A.: Elektromanometrie des Enddarms. 3. Ableitungsmethoden. Urban und Schwarzenberg, München, (1977)
29. Hotz, J.: Chronische Obstipation und Colon irritabile - ein Problem der täglichen Praxis. Notabene medici, 8, 5, 266, (1978)

30. Ivey, K.J.: Are anticholinergics of use in the irritable colon? *Gastroenterology*, 68, 1300, (1975)
31. Kramer, K.: Physiologie der Verdauung. Motilität des Magen-Darm-Kanals. *Physiologie des Menschen. Bd. 8. Ernährung und Verdauung.* Domagk und Kramer. Urban und Schwarzenberg, München, (1977)
32. Latimer, P.; Sushil, S.; Dugal, C. et al.: Colonic motor and myoelectrical activity: a comparative study of normal subjects, psychoneurotic patients and patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 80, 893, (1981)
33. Levy, C.; Charbonnier, A.; Cachin, M.: Bromure de pinavérium et colopathie fonctionnelle. *Sem. Hôp. Paris Thérapeutique*, 53, 7-8, 372, (1977)
34. Lisander, B.; Martner, J.: Influences on gastrointestinal and bladder motility by the fastigial nucleus. *Acta physiol. scand.*, 90, 792, (1974)
35. Lux, G.; Lederer, P.; Femppel, J. et al.: Irritables Kolon. *Fortschr. Med.*, 97, 29, 1261, (1979)
36. Lux, G.: Interdigestive intestinale Aktivität. Manometrische, myographische und sekretionsanalytische Untersuchungen. *Hab. Schrift*, Erlangen-Nürnberg, (1980)
37. Manning, A.P.; Thompson, W.G.; Heaton, K.W., et al.: Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *Brit. med. J.*, 2, 653, (1978)
38. Martini, G.A.: Kolon. Siegenthaler W., *Klinische Pathophysiologie.* Thieme Verlag, Stuttgart (1979)
39. Mitra, R.; Chura, C.; Rajendra, G.R., et al.: Abnormal responses to rectal distension in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 66, 4, 770, (1974) - Abstract
40. Nord, H.J.: Befunde beim irritablen Kolon. *Dtsch. med. Wschr.*, 100, 2610, (1975)
41. Palmer, R.L.; Stonehill, E., et al.: Psychological characteristics of patients with the irritable bowel syndrome. *Postgrad. med. J.*, 50, 416, (1974)
42. Parks, T.G.; Connell, A.M.: Colonic motor response to physiological and pharmacological stimuli in irritable bowel syndrome and diverticular disease of the colon. *Arch. Franc. mal. appar. dig.*, 61, 6, 33, (1972)
43. Piai, G.; Mazzacca, G.: Prifinium bromide in the treatment of the irritable colon syndrome. *Gastroenterology*, 77, 500, (1979)

44. Ritchie, J.A.: Colonic motor activity and bowel function. Part I, normal movement of contents. *Gut*, 9, 442, (1968)
45. Ritchie, J.A.: The transport of colonic contents in the irritable colon syndrome, *Gut*, 11, 668, (1970)
46. Ritchie, J.A.: Pain from distension of the pelvic colon by inflating a balloon in the irritable colon syndrome. *Gut*, 14, 125, (1973)
47. Ritchie, J.A.;
Trueloeve, S.C.: Treatment of irritable bowel syndrome with lorazepam, hyoscine butylbromide and ispaghula husk. *Brit. med. J.*, 1, 376, (1979)
48. Rohen, J.W.; Funktionelle Anatomie des Menschen. Schattauer Verlag, Stuttgart, (1977)
49. Rostad, H.: Colonic motility in the cat. IV Peripheral pathways mediating the effects induced by hypothalamic and mesencephalic stimulation. *Acta physiol. scand.*, 89, 154, (1973)
50. Schmidt, R.F., Thews, G.: Physiologie des Menschen. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, (1977)
51. Smith, F.W.;
Sleisenger, H.: Physiology of the colon. Gastrointestinal disease, Saunders Co. (1973). Sleisenger, M.H., Fordtran, J.
52. Snape, W.J.; Carlson, G.M.; Cohen, S.: Colonic myoelectric activity in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 70, 3, 326, (1976)
53. Snape, W.J., Carlson, G.M., Matarazzo, S.A., et al.: Evidence that abnormal myoelectrical activity produces colonic motor dysfunction in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 72, 3, 383, (1977)
54. Snape, W.J.; Matarazzo, S.A., Cohen, S.: Effect of eating and gastrointestinal hormones on human colonic myoelectrical and motor activity. *Gastroenterology*, 75, 373, (1978)
55. Stone, R.T.; Barber, G.J.: Recurrent abdominal pain in childhood. *Pediatrics*, 45, 732, (1970)
56. Stux, G.: Klinische, katamnestische und psychologische Untersuchungen an Patienten mit irritabilem Kolon. Dissertation, Düsseldorf, (1977)
57. Sullivan, M.A., Cohen, S.; Snape, W.J.: Colonic myoelectrical activity in irritable bowel syndrome. Effect of eating and anti-cholinergics. *New. Engl. J. of Med.*, 298, 878, (1978)
58. Swarbrick, E.T.; Bat, L.; Site of pain from the irritable bowel. *The Lancet*, Hegarty, J.E., et al.: 443, (1980)

59. Taylor, I.; Darby, C.;
Hammond, P.: Comparison of rectosigmoid myoelectrical
activity in the irritable colon syndrome
during relapses and remissions. *Gut*, 19,
923, (1978)
60. Thompson, D.G.;
Laidlow, J.M.;
Wingate, D.L.: Abnormal small-bowel motility demonstrated
by radiotelemetry in a patient with irritable
colon. *The Lancet*, 1321, (1979)
61. Thompson, W.G.;
Heaton, K.W.: Functional bowel disorders in apparently
healthy people. *Gastroenterology*, 79, 283,
(1980)
62. Waller, S.L.;
Carvalhinhos, A.;
Misiewicz, J.J., et al.: Effect of cholecystokinin on colonic motility.
The Lancet, 1, 264, (1973)
63. Whitehead, W.E.;
Engel, B.T.;
Schuster, M.M.: Irritable bowel syndrome. Physiological and
psychological differences between diarrhoea-
predominant and constipation-predominant patients.
Dig. Dis. Sci., 25, 6, 404, (1980)
64. Wiedmann, K.H.;
Dölle, W.: Das irritable Kolon. *Intern. Welt*, 12, 398,
(1979)
65. Wienbeck, M.: Diagnostik von Motilitätsstörungen des Dick-
darms. Die gastroenterologische Reihe. Gastro-
intestinale Motilitätsstörungen. Kali-Chemie-
Pharma GmbH, (1979)
66. Young, S.J.;
Alpers, D.H.; Nordland,
C.C., et al.: Psychiatric illness and the irritable bowel
syndrome. *Gastroenterology*, 70, 162, (1976)

Herrn Prof. Dr. med. L. Demling, Direktor der Medizinischen Klinik mit Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg danke ich für die Möglichkeit, meine Arbeit an seiner Klinik durchführen zu können.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. G. Lux für die freundliche Überlassung des Themas und seine stets hilfsbereite Unterstützung.

Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. J. Femppel für seine Hilfe während der Durchführung meiner Untersuchung, bei Herrn Dr. med. P. Lederer für seine Mühe bei der Korrektur dieser Arbeit und bei Herrn Dipl.-Phys. Neuwirth für die Anleitung bei der statistischen Auswertung der Untersuchungsergebnisse.

LEBENS LAUF

- 19.12.1957: Geburt in Lindau/Bodensee als erstes Kind des Maschinenbauingenieurs Jakob Meßmer und seiner Ehefrau Marta Meßmer, geb. Röthlingshöfer.
- Frühjahr 1964: Eintritt in die Volksschule Jestetten/Baden.
- 1964 - 1968: Besuch der Volksschule in Kirchdorf/Iller.
- 1968 - 1977: Besuch des neusprachlichen Zweiges des Vöhl-Gymnasiums in Memmingen/Allgäu.
- Juni 1977: Abitur am Vöhl-Gymnasium.
- 1977 - 1979: Studium der Medizin an der Universität Ulm.
- August 1979: Ärztliche Vorprüfung.
- seit WS 79/80: Studium der Medizin an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg.
- August 1980: 1. Teil des Staatsexamens
- August 1982: 2. Teil des Staatsexamens
- November 1983: 3. Teil des Staatsexamens und Zuerkennung der Approbation als Arzt
- Januar 1984: Promotion an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Copy-Center 2000
852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197